



過敏性腸症候群における視床下部 - 下垂体 - 副腎軸 関連遺伝子多型の影響について

著者	佐々木 彩加
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第16823号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00096824

学 位 論 文 要 約

博士論文題目 過敏性腸症候群における視床下部－下垂体－副腎軸関連遺伝子多型の影響について

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

機能医科学講座 行動医学分野

学籍番号 B2MD5051 氏名 佐々木 彩加

背景：過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS)は機能性消化管障害であり、心理社会的ストレスが病態に影響する代表的なストレス関連疾患でもある。IBS の病態には、ストレス応答の中核である視床下部－下垂体－副腎 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal: HPA)軸が影響すると考えられている。HPA 軸を駆動する CRH (Corticotropin-Releasing Hormone)はストレス関連疾患の病態に重要であると考えられている。副腎から放出されるグルココルチコイドは海馬などに存在するグルココルチコイド受容体 (Glucocorticoid Receptor: GR)に結合し、HPA 軸を調節する。いくつかの候補遺伝子において遺伝子多型とストレス関連疾患との関連が明らかになっているが、HPA 軸関連の遺伝子多型と IBS との関連性はほとんど分かっていない。

目的：そこで、研究 1 で CRH、CRH-binding protein (CRH-BP)、研究 2 で GR の遺伝子を対象とし、仮説 1: HPA 軸関連遺伝子の SNP (Single Nucleotide Polymorphism)やそのハプロタイプが IBS と健常者とで異なる、仮説 2: 選択した SNP が IBS のサブタイプ (便秘型・下痢型・混合型)や心理的異常に影響する、という仮説の検証を目的とした。

方法：研究 1 では IBS 群 111 名、健常対照群 142 名、研究 2 では IBS 群 157 名、健常対照群 157 名を対象とした。先行研究を参考にし、*CRH* 遺伝子 2 つ、*CRH-BP* 遺伝子 1 つ、GR をコードする *NR3C1* 遺伝子からは 4 つの SNP を選択した。対象者の心理状態は、抑うつ (SDS)・自覚ストレス (PSS)・状態 - 特性不安尺度 (STAI)で定量化した。対象者から採血した血液を用いてジェノタイピングを行った。

研究 1 結果：選択した SNP のジェノタイプ頻度と IBS との関連は見られなかった。*CRH-BP* 遺伝子多型 *rs10474485* のマイナーアレル(A アレル)保有により、IBS 群の PSS 得点が有意に低下した ($p = 0.048$)。特に A アレル保有群では、下痢型 IBS における PSS ($p = 0.018$)や特性不安 ($p = 0.017$)得点、混合型 IBS における SDS 得点 ($p = 0.030$)が高かった。また、女性 IBS 群の SDS ($p = 0.028$)や PSS ($p = 0.038$)得点が有意に低値であった。

研究 2 結果：選択した 4 つの SNP において、ジェノタイプ頻度と IBS との関連は見られなかった。*rs6196* については、マイナーアレル保有群 (CT 型)が野生型ホモ (TT 型)に比べ、対象者全体で有意に高い PSS ($p = 0.029$)、状態不安 ($p = 0.036$)得点を示した。特に CT 型では便秘型 IBS の SDS ($p = 0.001$)、PSS ($p = 0.002$)、

(書式 18) 課程博士

状態不安 ($p < 0.001$) 得点が高かった。また、*rs6196* CT 型において、男性 IBS 群の SDS ($p = 0.036$)、PSS ($p = 0.013$) 得点も有意に高くなった。

結論: 研究 1 では *rs10474485* 多型によるストレスや不安への保護的作用が示唆される。研究 2 では *rs6196* 多型により GR 機能が抑制されたと考えられ、これにより HPA 軸フィードバック機能が低下しストレス反応が持続することで、心理状態の悪化に繋がったことが示唆される。以上、HPA 軸関連遺伝子多型が IBS 関連の心理状態に影響することが分かり、仮説 2 が支持された。